

# 福島直美 論文内容の要旨

## 主 論 文

Involvement of p38 MAPK signaling pathway in IFN- $\gamma$  and HTLV-I expression in patients with HTLV-I-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis

(HTLV-I 関連脊髄症での IFN- $\gamma$  および HTLV-I 発現における  
p38 MAP kinase 系の関与)

Naomi Fukushima, Yoshihiro Nishiura, Tatsufumi Nakamura, Yasuaki Yamada,  
Shigeru Kohno, Katsumi Eguchi

Journal of Neuroimmunology 159;196-202,2005

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻  
(主任指導教員：河野 茂 教授)

## 緒 言

HTLV-I 関連脊髄症(HAM/TSP)患者末梢血では high proviral load を基盤として Th1 系の代表的サイトカインである IFN- $\gamma$  の発現が亢進しているのは周知の事実であるが、そのメカニズムについては未だ不明な点が多い。IFN- $\gamma$  のプロモーター領域に存在する転写因子の一つである ATF-2 は p38MAP kinase によりリン酸化されて IFN- $\gamma$  の産生に働き、Tax は CREB/ATF-2 を介して HTLV-I の LTR に結合してウイルスの複製に働くことが知られており、この CREB/ATF-2 の上流にもまた p38MAP kinase が存在する。そこで我々はこの p38MAP kinase 系に着目し、HAM/TSP における IFN- $\gamma$  および HTLV-I 発現との関係を検討した。

## 対象と方法

HTLV-I 感染 T 細胞株として HAM/TSP 患者髄液由来の細胞株(HCT-1, HCT-4)と ATL 患者末梢血由来の細胞株 (KK-1, KOB, SO-4) を用い、HAM/TSP 患者 6 名と HTLV-I キャリア 3 名および健常人 4 名の末梢血より CD4 陽性 T 細胞を分離して用いた。まず、上記細胞株培養上清中の IFN- $\gamma$  値および HTLV-I p19 抗原量を ELISA 法にて測定、活性化 p38MAP kinase の蛋白発現量をウエスタンブロット法にて比較検討した。次に p38MAP kinase の特異的阻害薬 SB203580 存在下・非存在下で上記細胞株および HAM/TSP 患者・対照患者の末梢血 CD4 陽性 T 細胞を培養し、培養上清中の IFN- $\gamma$

値および HTLV-I p19 抗原量を ELISA 法にて測定した。SB203580 の細胞障害性の評価は<sup>3</sup>H thymidine incorporation と MTS assay にて行った。

## 結 果

- 1)HAM/TSP 患者由来の細胞株では ATL 患者由来の細胞株より明らかに IFN- $\gamma$  の産生が亢進しており，さらに HTLV-I p 19 抗原の発現も高値であった。
- 2)高 IFN- $\gamma$  産生株である HAM/TSP 患者由来 HTLV-I 感染 T 細胞株では，低 IFN- $\gamma$  産生株である ATL 患者由来 HTLV-I 感染 T 細胞株に比較して明らかに p38MAP kinase の活性化がみられた。
- 3)HAM/TSP 患者由来細胞株からの IFN- $\gamma$  産生は SB203580 処理によって細胞傷害を起こすことなく，約 50%抑制された。
- 4)末梢血 CD4 陽性 T 細胞に対する SB203580 処理によって HAM/TSP 患者では IFN- $\gamma$  産生は約 25 - 80%抑制されたが，対照群ではその抑制は明らかではなかった。
- 5)HAM/TSP 患者由来細胞株の HTLV-I p19 抗原発現は SB203580 処理によって 10 - 22%抑制された。
- 6)HAM/TSP 患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞の HTLV-I p19 抗原発現は SB203580 処理によって 24 - 66%抑制された。

## 考 察

HTLV-I 関連脊髄症(HAM/TSP)は HTLV-I 感染によって惹起され，病理学的には慢性脊髄炎を呈し，緩徐進行性の痙性対麻痺による歩行障害，排尿障害，感覚障害をきたす疾患である。我々は，その発症には末梢血における high HTLV-I proviral load を基盤とした Th 1 の活性化が重要であることを報告してきた。

今回，我々は上記の結果より，HAM/TSP 患者における IFN- $\gamma$  発現亢進および high HTLV-I proviral load にはその一因として p38 MAP kinase 系の活性化が強く関与している可能性を示した。p38 MAP kinase の特異的阻害薬 SB203580 処理によって IFN- $\gamma$  産生が完全に抑制されなかった点からは，NF- $\kappa$ B や JNK など他のシグナル伝達分子の関与や，HTLV-I tax 自身による IFN- $\gamma$  プロモーター領域の活性化も考えられる。しかしながら，p38 MAP kinase 系は TCR independent にも IFN- $\gamma$  発現を制御しているという点において，HAM/TSP 患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞でみられる spontaneous な IFN- $\gamma$  発現亢進と合致している可能性がある。HAM/TSP 患者において HTLV-I 感染からどのような機序で p38 MAP kinase の活性化が惹起されるかは不明であるが，p38MAP kinase が HAM/TSP における分子治療の molecular target と成り得るのではないかと考えられた。